



TITLE:

黒質一線条体ドーパミン神経系が  
反応抑制に果たす役割の解明(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

小笠原, 宇弥

---

CITATION:

小笠原, 宇弥. 黒質一線条体ドーパミン神経系が反応抑制に果たす役割の解明. 京都大学, 2019, 博士(理学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21612>

RIGHT:

許諾条件により要旨は2019-03-31に公開

( 続紙 1 )

京都大学	博 士（理 学）	氏名	小笠原 宇弥
論文題目	黒質－線条体ドーパミン神経系が反応抑制に果たす役割の解明		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>変化し続ける環境の中で、我々動物は、望まない結果を生む可能性のある不適切な行動を意識的に抑制する必要がある。この能力は「反応抑制」と呼ばれ、環境の中で有利に生存するという動物の適応的行動にとって不可欠な認知機能である。反応抑制は注意欠陥・多動性障害やパーキンソン病など、ドーパミン神経系の異常を原因とする発達障害や精神・神経疾患において障害されることが知られているが、ドーパミンがどのようにこの認知機能を制御しているかについては未だ明らかになっていない。そこで、本研究では、黒質－線条体ドーパミン神経系に着目し、この神経系が反応抑制に果たす役割を調べた。実験には、マカクザルを使用し、反応抑制が求められる認知課題を訓練したのち、まず、課題遂行中のサルの中脳ドーパミンニューロンから神経活動を記録したところ、サルが運動の抑制を求められた時にドーパミンニューロンは強い興奮性応答を示した。このような応答は、運動の抑制が困難な条件を設定した場合ほど増大し、逆に運動の抑制に失敗した際には減弱した。また、このような応答を示すドーパミンニューロンは特に黒質緻密部に分布していた。このことから、腹側中脳の中でも黒質緻密部に局在するドーパミンニューロンが反応抑制に関連した信号を伝達していることが明らかになった。</p> <p>次に、黒質緻密部から豊富なドーパミン入力を受けている線条体のうち、尾状核の神経活動を記録したところ、尾状核ニューロンにおいても運動の抑制を求められた時に強い興奮性応答が観察された。また、ドーパミンニューロンと同様に、このような応答は運動の抑制が困難な条件を設定した場合ほど増大し、運動の抑制に失敗した際には減弱した。このことから、反応抑制に関して尾状核ニューロンがドーパミンニューロンと同じタイプの信号を保有していることが明らかになった。</p> <p>さらに、尾状核へのドーパミン入力と反応抑制との因果関係を検証するため、薬物注入により尾状核に伝達されるドーパミン信号を遮断する薬理実験を実施した。その結果、ドーパミン信号の遮断により運動を抑制する成功率、すなわち反応抑制の能力が低下することが明らかになった。</p> <p>本研究の結果から、黒質－線条体ドーパミン神経系が反応抑制のプロセスに関与していることが示された。今後、黒質－線条体ドーパミン神経系を障害したサルモデルを用いて、不適切な行動を抑制できないような症状に対する介入方法を探索することにより、ヒトの発達障害や精神・神経疾患の治療に直接結びつく重要な知見が得られるのではないかと期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

「反応抑制」が障害されることによって出現する衝動的な行動は、注意欠陥・多動性障害やパーキンソン病といったさまざまな発達障害、精神・神経疾患における主要な症状の1つである。その病態生理については、これまでヒトの患者を対象とした多くの研究において調べられてきたが、反応抑制の神経メカニズムを明確に理解するためには、ある脳部位の神経細胞（ニューロン）が反応抑制の際にどのような信号を伝達し、それを受け取る脳部位のニューロンが伝達された信号をどのように処理しているかを解明する電気生理学的研究が極めて重要である。しかしながら、このようなアプローチは侵襲的であるため、倫理的な問題からヒトの代替としてヒトに近縁で類似の脳構造・機能を持つ実験動物を用いることが望ましい。加えて、反応抑制が障害される疾患の多くにおいてドーパミン神経系に異常がみられることが知られていたにもかかわらず、ドーパミンと反応抑制の直接的な因果関係を検証した研究はほとんどなかった。以上の点に着目し、本論文ではマカクザルを用いてドーパミン神経系が反応抑制に果たす役割を明らかにすることを目的とした。まず、反応抑制が求められる認知課題をサルに訓練し、課題遂行中のサルの中脳ドーパミンニューロンから神経活動を記録したところ、サルが運動の抑制を求められた時にドーパミンニューロンは強い興奮性応答を示した。このような応答は、運動の抑制が困難になる条件を設定した場合には増大し、逆に運動の抑制に失敗した際には減弱した。また、このような応答を示すドーパミンニューロンは特に黒質緻密部に分布していた。このことから、中脳に分布するドーパミン神経グループのうち、黒質緻密部に局在するドーパミンニューロンが反応抑制に関連した信号を伝達していることが明らかになった。

次に、黒質緻密部から豊富なドーパミン入力を受けている線条体の尾状核から神経活動を記録したところ、尾状核ニューロンにおいても運動の抑制を求められた時に強い興奮性応答が観察された。また、ドーパミンニューロンと同様に、このような応答は運動の抑制が困難になる条件を設定した際には増大し、逆に運動の抑制に失敗した場合には減弱した。このことから、尾状核ニューロンが黒質ドーパミンニューロンと同じタイプの反応抑制に関係した信号を保有していることが明らかになった。

これらの結果を踏まえ、更に尾状核へのドーパミン入力と反応抑制との因果関係を検証するため、薬物注入により尾状核に伝達されるドーパミン信号を遮断する薬理実験を実施した。その結果、ドーパミン信号の遮断により運動を抑制する成功率、すなわち反応抑制の能力が低下することが明らかになった。

本論文の結果から、黒質－線条体ドーパミン神経系が反応抑制のプロセスに関与していることが示された。本結果は、反応抑制の神経メカニズムの解明に大きく寄与するものであり、これらの成果に基づいて今後更なる研究を展開することにより、ヒトの発達障害や精神・神経疾患の治療に直接結びつく重要な知見が得られるのではないかと期待される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成30年12月27日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。